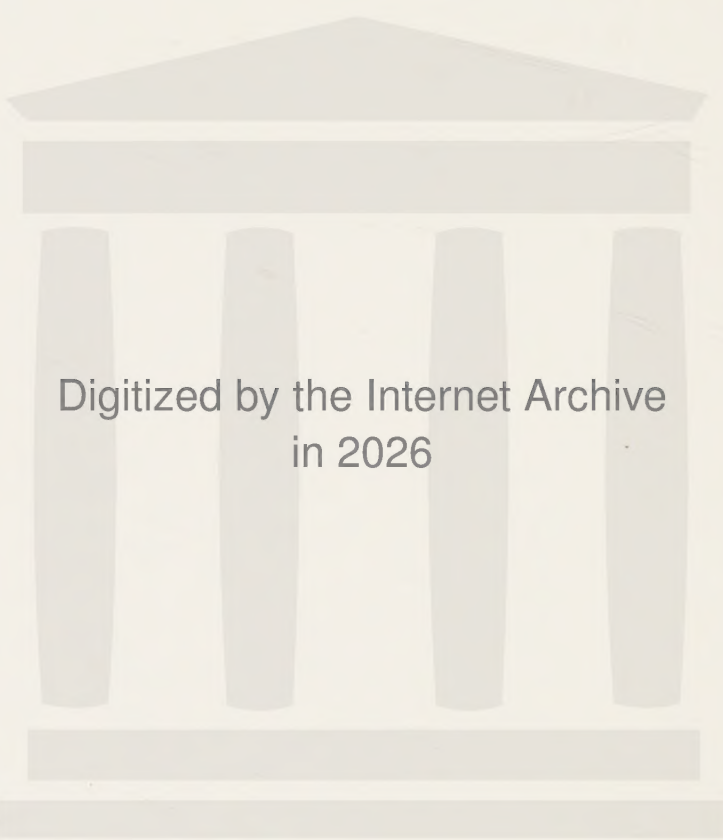


**DIE THERAPIE DES LOW-OUTPUT-SYNDROMS BEI
PATIENTEN NACH KARDIOPULMONALEM BYPASS
MIT DOPAMIN UND NATRIUMNITROPRUSSID**

Dagmar Weißbauer

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551902_0007

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. K. Peter

DIE THERAPIE DES LOW-OUTPUT-SYNDROMS BEI
PATIENTEN NACH KARDIOPULMONALEM BYPASS
MIT DOPAMIN UND NATRIUMNITROPRUSSID

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dagmar Weißbauer
aus
München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr. med. Franke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Peter
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 2. Oktober 1980



Druck: Hieronymus Buchreproduktions GmbH München
Einband: Robert Ketterer München

Vorwort

Die vorliegende Arbeit wurde von Herrn Dr. med. N. Franke am Institut für Anaesthesiologie der Universität München angeregt und betreut.

Für sein großes Engagement und seine fachliche Unterstützung bin ich ihm zu besonderem Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I Einleitung	1-5
II Patienten und Methodik	6-8
1. Voraussetzungen	
2. Versuchsablauf	
3. Messungen	
4. Berechnungen	
5. Statistik	
III Ergebnisse	9-23
IV Diskussion	24-31
1. Entwicklung eines haemodynamischen Circulus vitiosus in der Postbypass-Phase	
2. Unterbrechung des Circulus vitiosus durch Reduktion der Nachbelastung mittels Natriumnitroprussid	
3. Kompensation der durch Natriumnitroprussid bedingten Verminderung der Vorbelastung durch Volumenzufuhr	
4. Entwicklung der Schlagarbeitsindices beider Ventrikel nach Natriumnitroprussid	
5. Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauches durch Natriumnitroprussid	
6. Unterbrechung des Circulus vitiosus durch Steigerung der Kontraktilität mittels Dopamin	
7. Entwicklung der Schlagarbeitsindices beider Ventrikel nach Dopamin	
8. Entwicklung der Füllungsdrucke des Herzens nach Dopamin	
9. Wirkung von Dopamin auf die Koronardurchblutung und den myokardialen Sauerstoffverbrauch	
V Zusammenfassung	32-33
VI Literaturverzeichnis	34-40

I Einleitung:

Nach kardiochirurgischen Eingriffen ist ein postoperativ genügend großes Herzzeitvolumen zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Organperfusion notwendig. Die Prognose des Patienten zeigt offensichtlich eine starke Korrelation mit den postoperativen Herzindex-Werten.

So verschlechtert sich nach kardiopulmonalem Bypass die Prognose, wenn der Herzindex unter 2 l/min/m^2 abfällt (3). Die postoperative Mortalitätsrate liegt bei 22 % bei Herzindex-Werten zwischen 1,5 und 2 l/min/m^2 und steigt auf 40 %, wenn der Herzindex auf Werte zwischen 1 - $1,5 \text{ l/min/m}^2$ abfällt (43).

So kommt es offensichtlich darauf an, ein nach kardiochirurgischen Eingriffen auftretendes, postoperatives Low-output-Syndrom rechtzeitig und effizient zu therapieren.

Der nicht seltene postoperative Abfall des Herzzeitvolumens ist häufig Folge der intraoperativen temporären Unterbrechung der koronaren Zirkulation und des chirurgischen Eingriffes am Herzen. Er erklärt sich pathogenetisch aus der Störung des Antransportes von Sauerstoff sowie des Abtransportes von CO_2 und der sauren Stoffwechselendprodukte. Bei Minderperfusion kommt es so neben der Entwicklung einer Sauerstoffschuld zur lokalen myokardialen Ischaemie und Gewebsazidose. Diese bewirkt die Kontraktilitätsminderung.

Das Herzminutenvolumen ist definiert als Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen, wobei das Schlagvolumen seinerseits einer dreifaktoriellen Steuerung unterliegt. Das Schlagvolumen wird erstens bestimmt durch die Herzmuskel-Faserlänge (Vorbelastung bzw. 'preload'), zweitens durch den Kontraktilitäts- oder Inotropiezustand des Myokards sowie drittens durch die Höhe des peripheren Gefäßwiderstandes (Nachbelastung bzw. 'afterload').

Diese drei Variablen sind somit Steuergrößen der ventrikulären Auswurfleistung.

Traditionell wurden nach herzchirurgischen Eingriffen drei Größen verändert: die Herzfrequenz, die Vorbelastung des Herzens sowie der Inotropiezustand des Myokards (25, 30, 16, 23).

Eine Steigerung der Herzfrequenz sowie eine Verbesserung der Kontraktilität des Myokards durch positiv inotrope Substanzen wie Dopamin, Isoproterenol oder Adrenalin führten zwar zur Erhöhung des Herzindex, jedoch ging diese Leistungssteigerung mit einer deutlichen Erhöhung des Sauerstoffverbrauches einher und damit zu Lasten der bereits bestehenden Ischaemie (34).

Der Versuch, durch Volumenzufuhr die Vordehnung des linken Ventrikels zu erhöhen (13, 31), trägt dem Frank-Starlingschen Herzgesetz Rechnung, wonach "die Kraft der Kontraktion proportional der initialen Länge der Herzmuskelfaser" ist. Dieser Frank-Starlingsche Mechanismus ist jedoch limitiert, da bei Muskeldehnung zwar die Muskelspannung zunimmt, jedoch nur bis zu einem definierten Maximum, um dann bei weiterer Dehnung wieder abzunehmen (7). Zudem geht auch die über diesen Mechanismus bewirkte Leistungssteigerung mit einem myokardialen Sauerstoffmehrverbrauch einher, da dieser wesentlich von der Höhe des linksventrikulären enddiastolischen Druckes bestimmt wird (8).

So bietet dieses Therapieschema zwar in allen drei variierten Steuergrößen eine Verbesserung der ventrikulären Auswurfleistung, jedoch auf Kosten der schon bestehenden myokardialen Hypoxie.

Der vierten Determinante der kardialen Auswurfleistung, der Nachbelastung des Herzens, wurde wenig Aufmerksamkeit entgegen gebracht, trotz experimenteller und klinischer Beweise, daß durch diese Variable Geschwindigkeit und Ausmaß der Kontraktion der Myokardfaser entscheidend bestimmt werden (54, 48). Eine weitere

Verbesserung der Auswurfleistung kann daher durch definierte Reduktion der Nachbelastung mittels Vasodilatation erreicht werden.

Periphere Vasodilatoren sind unter anderen die Pharmaka Natriumnitroprussid, Phentolamin und Nitroglycerin. Nach Operationen am offenen Herzen hat sich Natriumnitroprussid als haemodynamisch besonders vorteilhaft erwiesen (38).

Natriumnitroprussid wirkt durch direkten Angriff an der glatten Gefäßmuskulatur (41) - möglicherweise durch einen calcium-antagonistischen Effekt (28), ein Wirkungsmechanismus, dem allerdings aktuelle, noch nicht abgeschlossene Forschungsergebnisse zu widersprechen scheinen. Diese direkte Gefäßrelaxation bezieht sich zu etwa gleichen Teilen auf den Abschnitt der arteriellen Widerstands- und venösen Kapazitätsgefäße des Kreislaufs (58, 22). Natriumnitroprussid hat keine direkte Wirkung auf das Herz, so daß die Verbesserung der ventrikulären Auswurfleistung auf der Reduktion der Nachbelastung und des preload, nicht etwa auf einer primären Beeinflussung der Kontraktilität des Myokards beruht (36). Eine Kontraktilitätssteigerung nach Anwendung von Natriumnitroprussid ist als sekundärer, reflektorischer Anstieg des Sympathikotonus und/oder als Resultat einer verminderten myokardialen Sauerstoffverbrauchsrate zu interpretieren (40).

Mit der zunehmenden klinischen Anwendung von Natriumnitroprussid wächst die Bedeutung der Diskussion seiner Toxizität.

Nach intravenöser Verabreichung von Natriumnitroprussid kommt es durch direkte Kombination mit Sulfhydryl-Gruppen der Erythrocyten und des Gewebes zum Freiwerden von Cyanid. Dieses bindet sich bei Verabreichung toxischer Dosen an das dreiwertige Eisenion des Cytochromoxidase-Systems und kann somit durch Blockade der Elektronentransportkette zu einer raschen Inhibition der Zellatmung führen.

Bei therapeutischer Dosierung wird das frei zirkulierende Cyanid in der Leber durch das Enzym Rhodanase zu Thiocyanat umgewandelt, welches nahezu ausschließlich durch die Niere ausgeschieden wird. Natriumnitroprussid ist wegen seiner raschen Biotransformation gut steuerbar und hat wenig Nebenwirkungen.

Indikationen sind: akute Druckentlastung des Herzens nach Myokardinfarkt (10, 17), Therapie chronisch-ischämischer Herzkrankheiten (36), kontrollierte Hypotension zur Erzielung eines "blut-trockenen" Operationsgebietes (26, 56), Verbesserung der Kontrastmitteldarstellung bei Renovasographien (35, 51) sowie Therapie der hypertensiven Krise (42, 1). In neuerer Zeit fand Natriumnitroprussid auch bei der Therapie postoperativer Low-output-States Anwendung, wobei es häufig zu einer drastischen Verbesserung der linksventrikulären Auswurfleistung führte.

Es erhebt sich die Frage, ob durch eine positiv-inotrope Stimulation des Myokards bei gleichzeitiger Reduktion des Afterload eine weitere Verbesserung der Herzfunktion erreicht werden kann, die diejenige bei Einzelanwendung beider Therapiekonzepte übersteigt.

In der vorliegenden experimentellen Arbeit soll geprüft werden, welche Auswirkungen die gleichzeitige Gabe eines Vasodilatators, Natriumnitroprussid, und einer positiv-inotropen Substanz, Dopamin, auf die Herzfunktion nach kardiochirurgischen Eingriffen hat.

Dabei wurde für die Kombinationstherapie Dopamin, der physiologische Praekursor von Noradrenalin, als positiv inotrope Substanz gewählt, da Dopamin dosierungsabhängige haemodynamische Effekte zeitigt.

In dem von uns gewählten niedrigen Dosierungsbereich wird der gesamte periphere Widerstand durch Dopamin nicht verändert und die Herzfrequenz kaum beeinflusst, so daß der gewünschte positiv inotrope Effekt des Katecholamins therapeutisch dominiert (57, 24).

Somit wären die Bedingungen erfüllt, um in einer erstmaligen Kombinationstherapie annähernd selektiv zwei Hauptdeterminanten der ventrikulären Auswurfleistung, die Nachbelastung und die Kontraktilität des Herzens, bezüglich ihrer additiven Wirkung bei der Therapie des postoperativen Low-output-Syndroms zu untersuchen.

II Patienten und Methodik:

1. Voraussetzungen:

Die haemodynamischen Reaktionen auf eine vasodilatatorische und positiv-inotrope Kombinationstherapie werden bei 12 Patienten, die sich aortokoronaren Bypassoperationen unterziehen müssen, in der unmittelbaren Post-Perfusionsphase untersucht. Hierzu werden 48 Stunden vor der Operation alle herzwirksamen Medikamente abgesetzt, um eine diskrete Erueierung der Wirkung beider Pharmaka zu gewährleisten.

Die Patienten werden vor der Untersuchung aufgeklärt und ihre Einverständniserklärung eingeholt.

2. Versuchsablauf:

Am Operationstag wird nach der Praemedikation mit 10 mg Morphin die Narkose mit Fentanyl^{R)} ($\cong$ Fentanyl-dihydrogen-citrat) eingeleitet.

Nach Verabreichung von 0,1 mg/kg Körpergewicht Pancuroniumbromid wird endotracheal intubiert und maschinell beatmet. Die Blutgaskontrollen erfolgen in regelmäßigen Abständen.

Praeoperativ wird ein Plastikkatheter der Firma Abboth in eine A.radialis eingebracht, ein dreilumiger Swan-Ganz-Katheter der Firma Starr-Edwards unter Druck- und EKG-Kontrolle in die A.pulmonalis eingeschwenkt und ein zentralvenöser Katheter der Firma Braun gelegt.

Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypass werden die Ruhewerte erhoben. Es werden nur solche Patienten in die Studie einbezogen, deren Herzindex trotz vorangegangener elektrischer Stimulation und optimaler Vordehnung unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ und deren mittlerer arterieller Druck über 100 mm Hg liegt.

Nach Erhebung der Kontrollwerte wird zunächst der mittlere arterielle Druck durch Zufuhr von Natriumnitroprussid auf 80 mmHg gesenkt. Durch Volumenzufuhr wird dann der simultan abgesunkene pulmonalkapilläre Verschußdruck wieder auf den Ausgangswert vor Natriumnitroprussidzufuhr gebracht. Bei weiterhin gleichbleibender Natriumnitroprussidgabe wird schließlich Dopamin in einer Dosierung von $5 \mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ Körpergewicht gegeben. Zwischen den Messungen wird eine Stabilisierungsperiode von jeweils 15 Minuten abgewartet.

3. Messungen:

Gemessen werden die Herzfrequenz (HR), der mittlere arterielle Druck (MAP), der mittlere Druck in der A.pulmonalis (PAP), der Druck im rechten Vorhof (RAP), der pulmonalkapilläre Verschußdruck (PCWP) sowie das Herzminutenvolumen (CO).

Dabei wird die Herzfrequenz durch phasische Druckmessung anhand des EKG bestimmt. Der mittlere arterielle Druck wird über den peripheren Radialskatheter, der PAP und PCWP über den Pulmonaliskatheter und der rechtsatriale Druck über den zentralen Venenkatheter ermittelt. Die Bestimmung des Herzminutenvolumens erfolgt nach der Thermodilutionsmethode (21) anhand eines Thermodilutionscomputers der Firma Starr-Edwards.

4. Berechnungen:

Berechnet werden der Herzindex (CI), der Schlagvolumenindex (SVI), der periphere (SVR) und pulmonale (PVR) Gesamtwiderstand sowie die Schlagarbeitsindices des linken (LVSWI) und rechten (RVSWI) Ventrikels. Dabei werden die nachfolgenden Formeln zugrunde gelegt:

$$(1) \quad CI = \frac{HMV}{m^2 \text{ Körperoberfläche} \times \text{min}}$$

$$(2) \quad SVI = \frac{SV}{m^2 \text{ Körperoberfläche}}$$

Die Körperoberfläche wird dabei anhand der Du Bois'-Formel ermittelt ($O = \sqrt{\text{Körpergewicht} \times \text{Länge} \times 167,2}$).

$$(3) \quad SVR = (MAP-RAP)/CO \times 79,98$$

$$(4) \quad PVR = (PAP-PCWP)/CO \times 79,98$$

$$(5) \quad LVSWI = (MAP-PCWP) \times SVI \times 0,0136$$

$$(6) \quad RVSWI = (PAP-RAP) \times SVI \times 0,0136$$

Weiterhin wird der Tension-Time-Index errechnet nach der Formel:

$$(7) \quad TTI = (SAP \times HR) \times 10^{-3}, \text{ wobei SAP dem systolischen arteriellen Druck entspricht.}$$

5. Statistik:

Zu jedem Meßzeitpunkt werden die Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet.

Der Vergleich der Meßwerte untereinander erfolgt mit Hilfe des gepaarten t-Tests nach Student.

III Ergebnisse:

Die Ergebnisse werden in einer Übersichtstabelle zusammengefaßt und in den Abbildungen 1-12 graphisch dargestellt.

Es werden im Mittel 75 µg/min (zwischen 50 und 150 µg/min) Natriumnitroprussid infundiert. Zur Volumenexpansion wird Blut gegeben, im Mittel 9 ml/kg Körpergewicht (zwischen 6 und 15 ml/kg Körpergewicht).

Die Herzfrequenz (HR) beträgt nach Bypass-Ende 101 ± 12 /min und ändert sich im weiteren Verlauf nicht signifikant (Abb. 1).

Der mittlere arterielle Druck (MAP) sinkt nach Natriumnitroprussid von 105 ± 9 mmHg signifikant auf 82 ± 3 mmHg ab. Nach Volumenzufuhr steigt er auf 89 ± 5 mmHg, nach Dopamininfusion noch weiter auf 92 ± 6 mmHg (Abb. 2).

Der mittlere Druck in der A.pulmonalis (PAP) vermindert sich nach Natriumnitroprussid signifikant von 28 ± 4 mmHg auf 18 ± 3 mmHg. Nach Volumengabe steigt er auf 24 ± 3 mmHg, nach Dopamininfusion weiter auf 26 ± 4 mmHg (Abb. 3).

Der Druck im rechten Vorhof (RAP) sinkt nach Natriumnitroprussid von 9 ± 2 mmHg auf 7 ± 3 mmHg und steigt nach Volumenzufuhr auf 8 ± 2 mmHg. Nach Dopaminapplikation zeigt er keine signifikante Veränderung (Abb. 4).

Der pulmonalkapilläre Verschußdruck (PCWP) fällt nach Natriumnitroprussid von 20 ± 3 mmHg auf 13 ± 3 mmHg und steigt nach Volumengabe auf 18 ± 2 mmHg. Auch er verändert sich nach Dopamininfusion nicht signifikant (Abb. 5).

Der Herzindex (CI) steigt nach Natriumnitroprussid von $2,2$ l/min/m² auf $2,4$ l/min/m². Nach Volumen- und Dopamingabe zeigt er einen signifikanten Anstieg auf $2,8$ und $3,3$ l/min/m² (Abb. 6).

Der Schlagvolumenindex (SVI) steigt nach Drucksenkung an. Volumenauffüllung und Dopamininfusion führen zu einer weiteren signifikanten Anhebung (Abb. 7).

Der periphere Gesamtwiderstand (SVR) sinkt nach Natriumnitroprussid stark ab und ändert sich im weiteren Verlauf nicht mehr signifikant (Abb. 8).

Auch der pulmonale Gesamtwiderstand (PVR) wird nach Drucksenkung signifikant herabgesetzt und ändert sich im weiteren Verlauf nicht mehr signifikant (Abb. 9).

Der Schlagarbeitsindex des linken Ventrikels (LVSWI) bleibt nach Natriumnitroprussid nahezu unverändert, der Schlagarbeitsindex des rechten Ventrikels (RVSWI) wird reduziert. Nach Volumenzufuhr steigt der LVSWI leicht an, der RVSWI kehrt zum Ausgangswert zurück. Dopamininfusion steigert beide Werte über den Ausgangswert (Abb. 10 und Abb. 11).

Der Tension-Time-Index (TTI) fällt nach Drucksenkung ab und zeigt im weiteren Verlauf einen geringen, nicht-signifikanten Anstieg (Abb. 12).

Zeit	HR	MAP	PAP	RAP	PCWP	CI	SVI	SVR	PVR	LVSWI	RVSWI	TTI
O	90 ±11	94 ±8	17 ±4	6 ±2	8 ±3	2,6	30 ±4	1450 ±160	145 ±20	34 ±5	4 ±1	
I	101 ±12	105 ±9	28 ±4	9 ±2	20 ±3	2,2	22 ±4	1960 ±240	175 ±25	23 ±4	5 ±1	14.200
II	104 ±9	82** ±3	18** ±3	7* ±3	13* ±3	2,4*	24 ±3	1360** ±180	100* ±15	21 ±3	4* ±1	11.400*
III	98 ±8	89 ±5	24* ±3	8* ±2	18* ±2	2,8**	28 ±4	1270 ±160	90 ±14	26 ±4	6 ±1	11.500*
IV	106 ±11	92 ±6	26 ±4	8 ±2	17 ±3	3,3**	31 ±3	1160 ±150	120* ±20	31* ±4	7* ±1	12.900*

Tabelle 1: Ergebnisse C * $\triangle$ p<0,05, ** $\triangle$ p<0,01)

- O $\triangle$ nach Narkoseeinleitung
 I $\triangle$ nach Bypass-Ende
 II $\triangle$ nach NNP-Gabe
 III $\triangle$ nach NNP + Volumen
 IV $\triangle$ nach NNP, Volumen und Dopamin

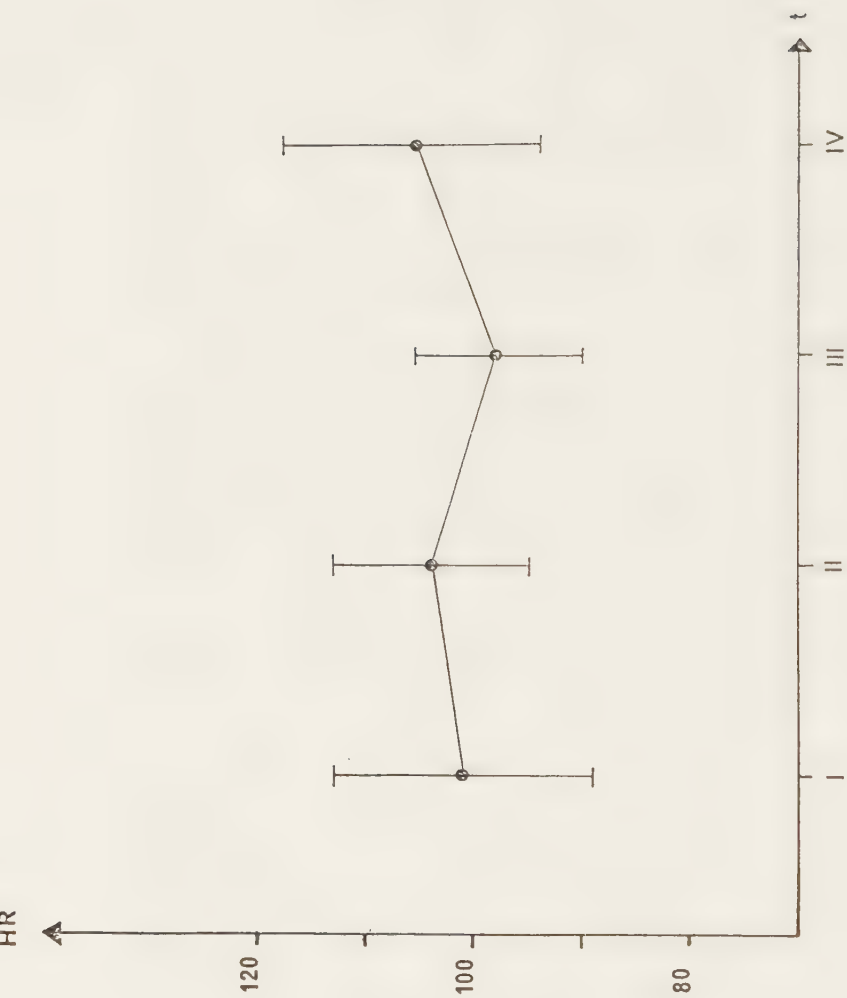


Abb. 1 zeigt die Herzfrequenz nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und NNP, Volumen und Dopamin (IV).

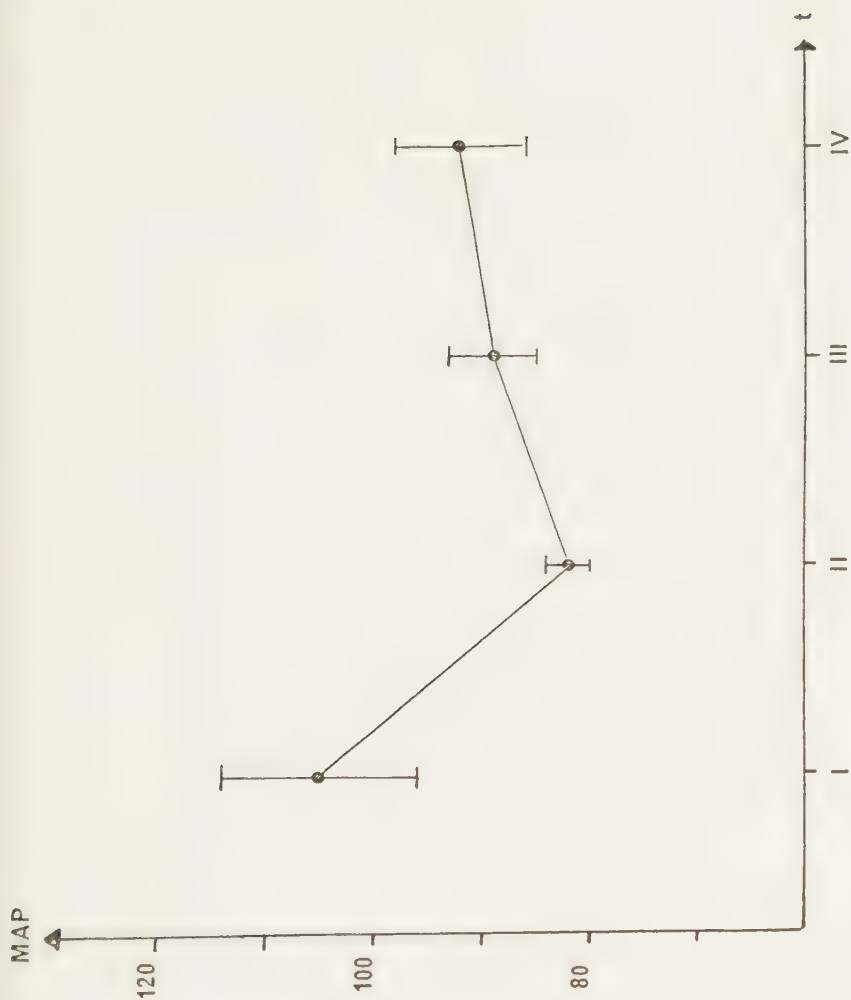


Abb. 2 zeigt den mittleren arteriellen Druck nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).



Abb. 3 zeigt den Druck in der A.pulmonalis nach Bypass-Linde (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).

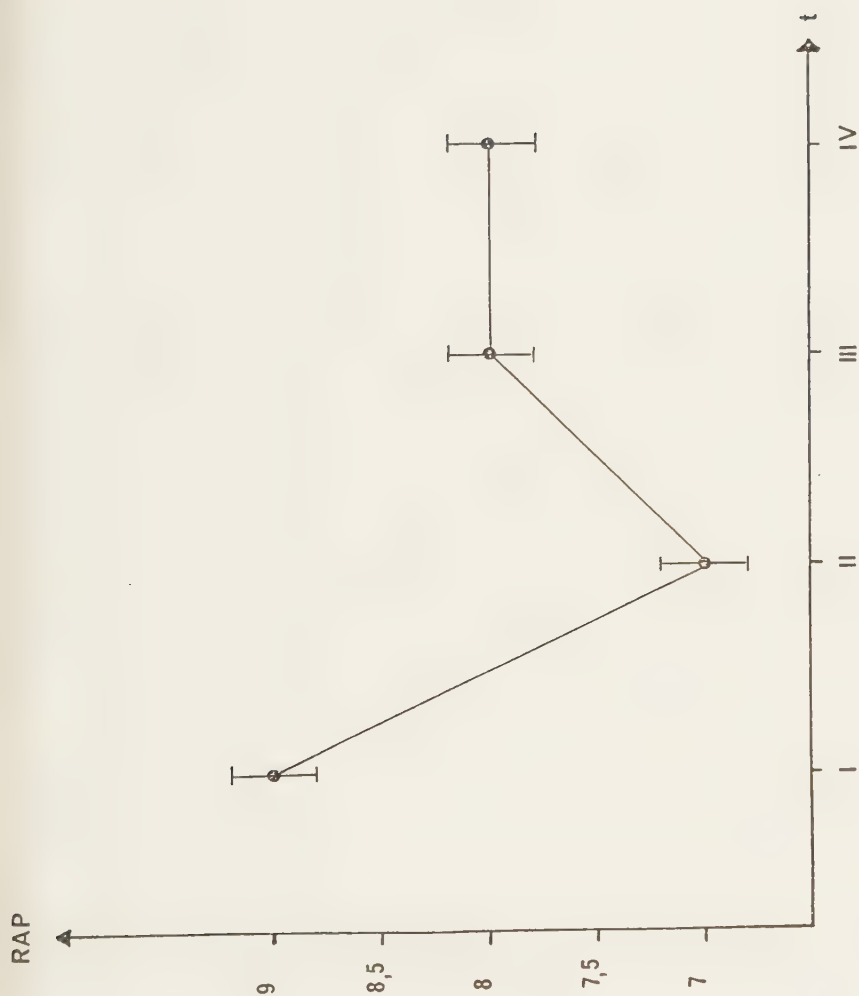


Abb. 4 zeigt den rechtsatrialen Druck nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).

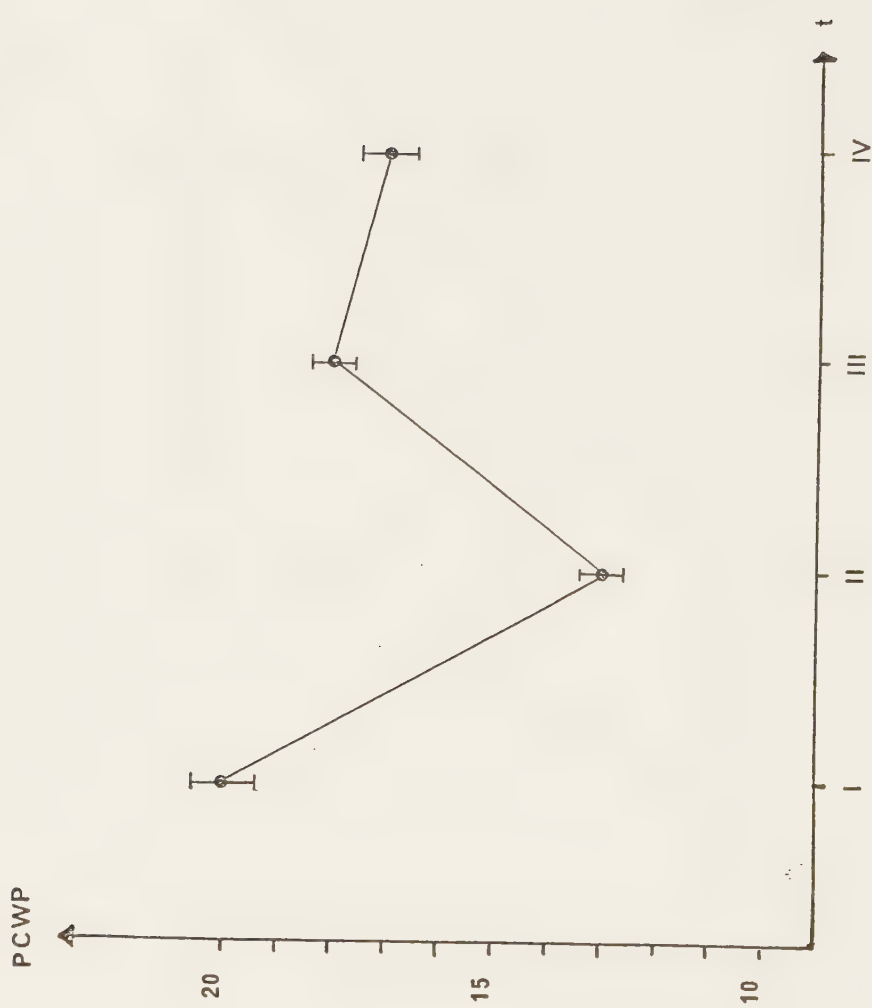


Abb. 5 zeigt den pulmonalkapillären Verschlussdruck nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).

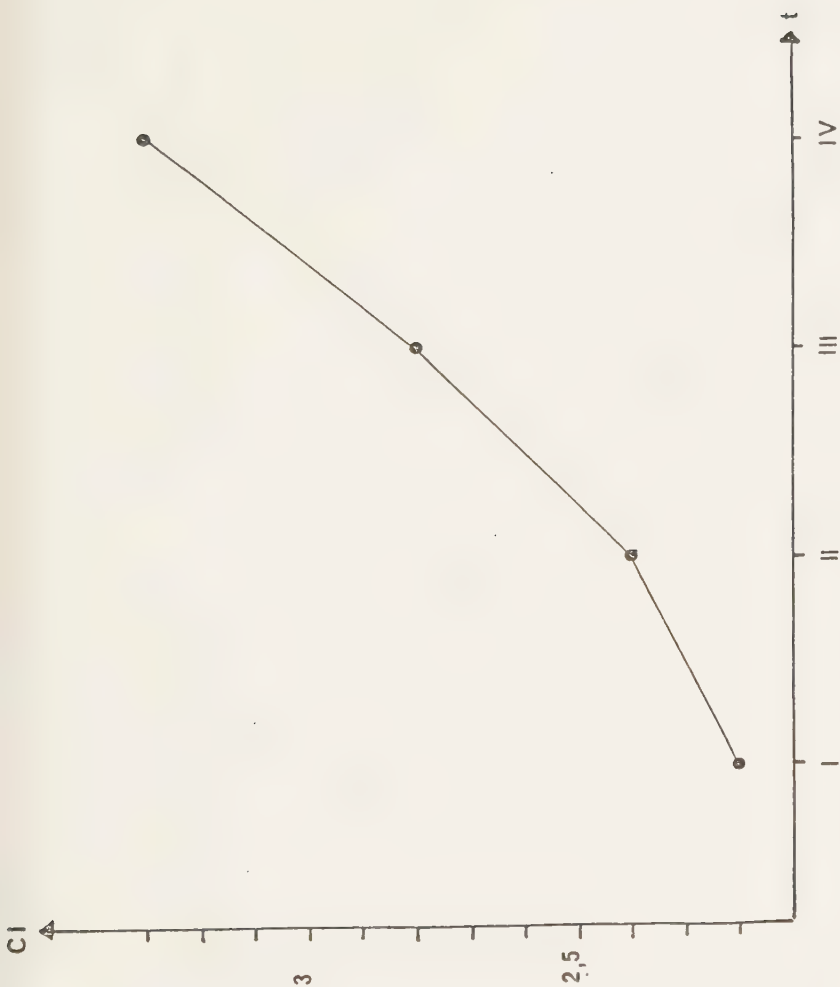


Abb. 6 zeigt den Herzindex nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).

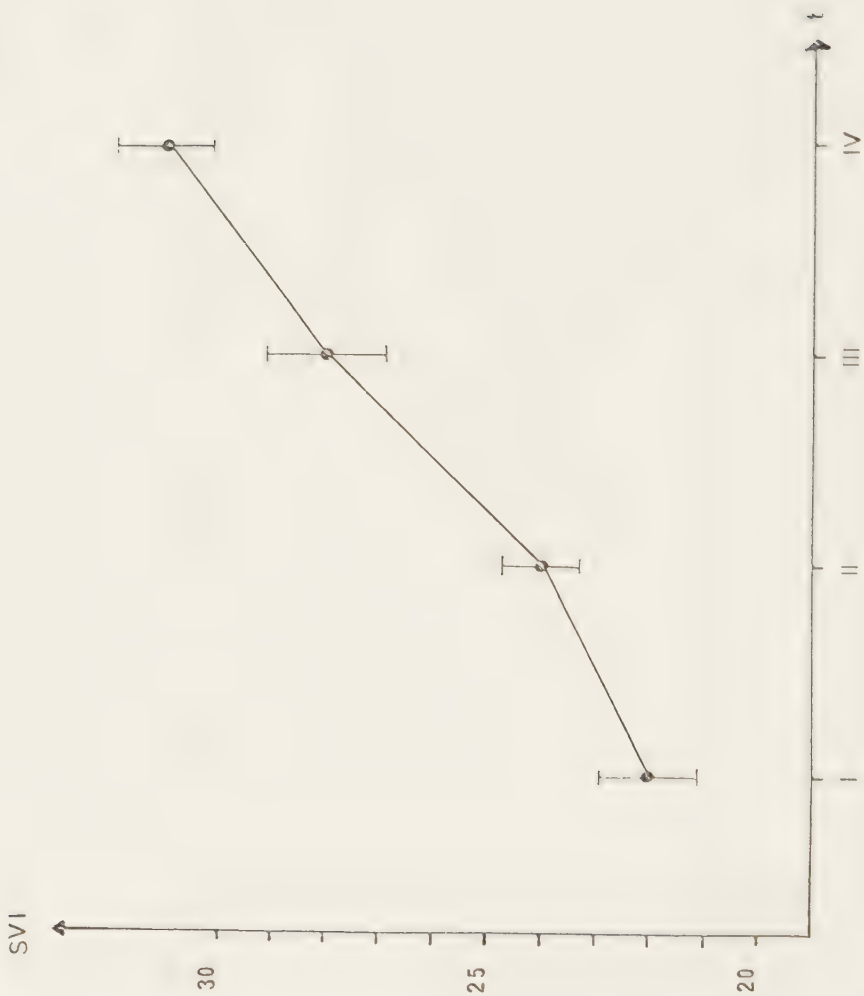


Abb. 7 zeigt den Schlagvolumenindex nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).

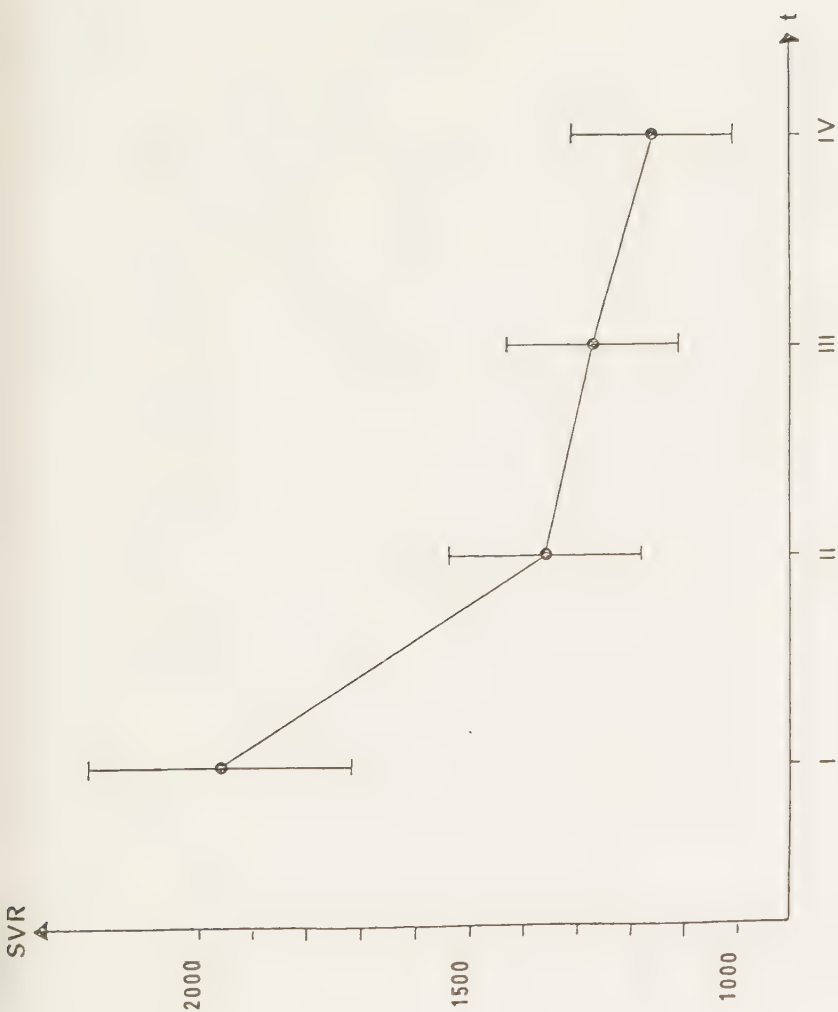


Abb. 8 zeigt den peripheren Gefäßwiderstand nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).

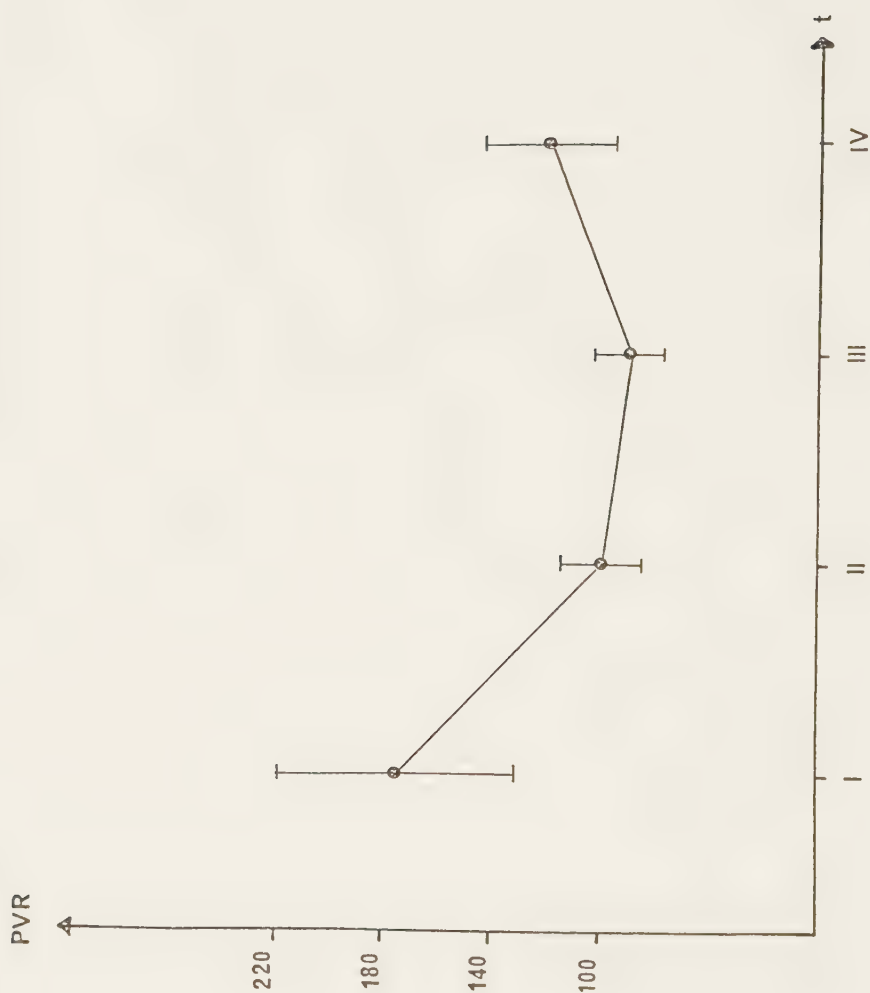


Abb. 9 zeigt den pulmonalen Gefäßwiderstand nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).

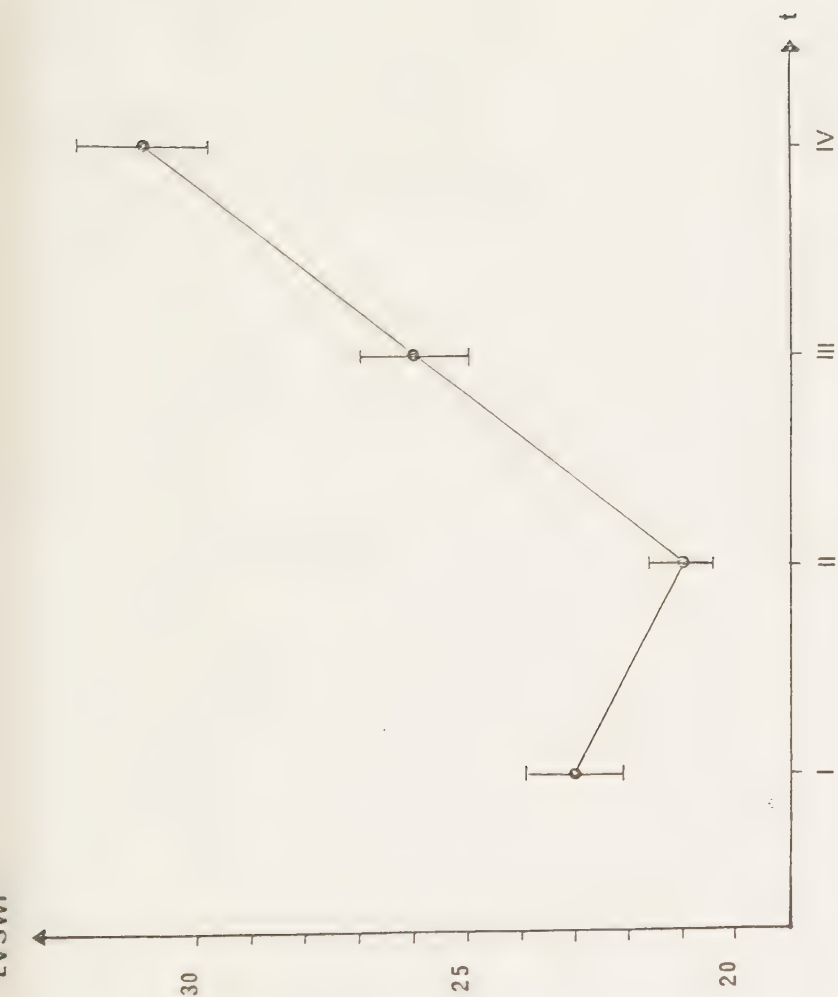


Abb. 10 zeigt den Schlagarbeitsindex des linken Ventrikels nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).



Abb. 11 zeigt den Schlagarbeitsindex des rechten Ventrikels nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).

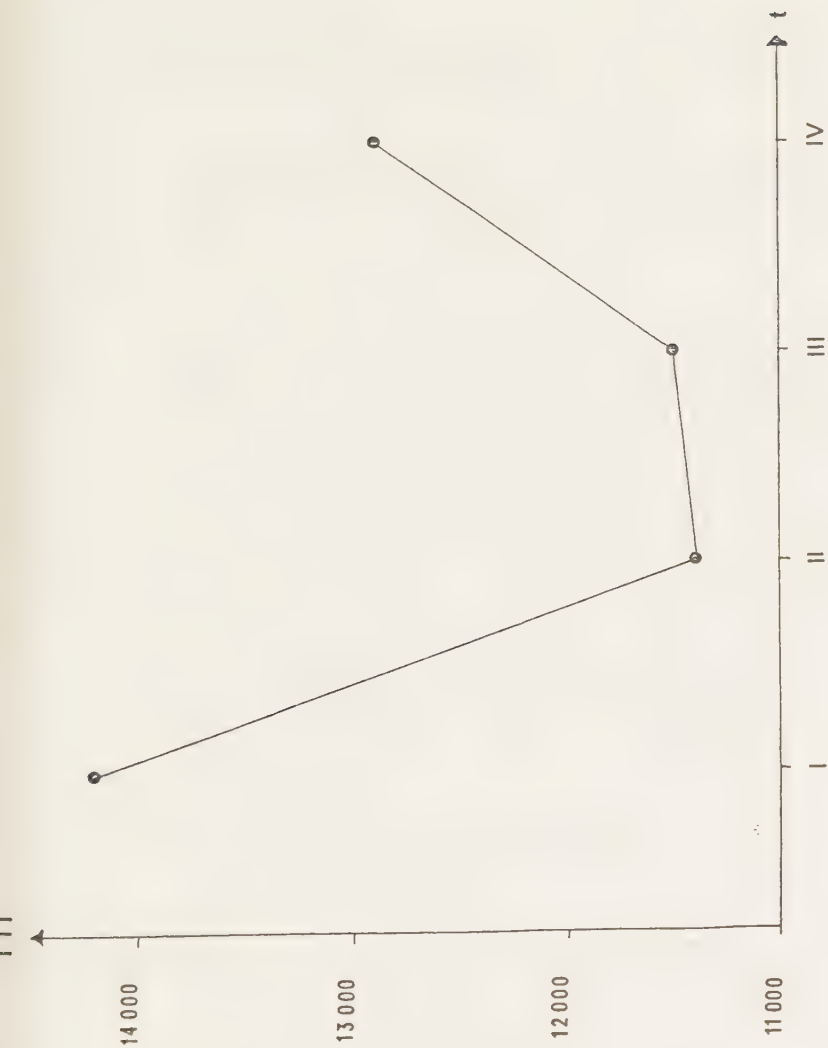


Abb. 12 zeigt den Tension-Time-Index nach Bypass-Ende (I), nach NNP-Gabe (II), nach NNP + Volumen (III), und nach NNP, Volumen und Dopamin (IV).

IV Diskussion:

1. Nach Ende des kardiopulmonalen Bypass kann sich die haemodynamische Situation zu einem Circulus vitiosus entwickeln.

Infolge der temporären globalen bzw. regionalen Durchblutungsverminderung kommt es in der unmittelbaren Post-Perfusionsphase zu einer Kontraktilitätsminderung des Myokards (4).

Für die zu diesem Zeitpunkt verminderte Kontraktilität des Herzmuskels kommen vor allem zwei Gründe in Betracht: zum einen der negativ inotrope Einfluß der im Rahmen der Ischaemie entwickelten Azidose per se (15), zum anderen die unter Azidose eingeschränkte Wirksamkeit körpereigener sowie exogen zugeführter Katecholamine (59). Diese Kontraktilitätsverminderung führt zu einer verschlechterten systolischen Auswurfleistung und damit zu einem Low-output-State bei hohen ventrikulären Füllungsdrücken des Herzens.

In diesem Stadium ist der preload-Mechanismus wegen der bereits maximalen Vordehnung erschöpft, so daß das Herz bei hohen Füllungsdrücken sein für die gegebene haemodynamische Situation optimales Schlagvolumen fördert.

In der Kreislaufperipherie versucht der Organismus, den Perfusionsdruck in den Gefäßen trotz des abnehmenden Flow aufrecht zu erhalten, um eine optimale Perfusion zu gewährleisten.

Da sich der Perfusionsdruck als Produkt aus Flußrate und Gesamtwiderstand definiert, muß zu seiner Aufrechterhaltung bei abnehmender Flußrate der periphere Gesamtwiderstand ansteigen (27).

Dieser Anstieg kommt einer Erhöhung der Nachbelastung des Herzens gleich und führt über die Minderung des systolischen ventrikulären Auswurfs zu einem weiteren Abfall des ohnehin verminderten kardialen Output.

So führt die Kompensation des Organismus zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Perfusion während eines Low-output-State zu einer deletären Erhöhung des Afterload und ist herzmechanisch als Circulus vitiosus zu bewerten, welcher unterbrochen werden muß.

Im Rahmen unserer Studie sollen innerhalb dieses Regelkreises zwei Stellgrößen durch die Kombinationstherapie verändert werden: der erhöhte Afterload des Herzens und die Kontraktilitätsschwäche des Myokards.

2. Bei Dysfunktion des linken Ventrikels, die durch Kontraktilitätsschwäche und hohes enddiastolisches Volumen bei globaler oder regionaler Durchblutungsverminderung gekennzeichnet ist, kommt der Höhe der Nachbelastung entscheidende Bedeutung für die Pumpfunktion des Herzens zu.

So berichten nach Anwendung einer vasodilatatorischen Therapie zahlreiche Studien von einer signifikanten Erhöhung des Herzindex in der intra- oder postoperativen Phase (55, 5, 29).

In unserer Studie sinkt nach Gabe von Natriumnitroprussid der periphere Gesamtwiderstand (SVR) um 31 %. Durch diese Reduktion der Nachbelastung kommt es infolge der mechanischen Entlastung des linken Ventrikels zu einem Anstieg des Herzindex (CI) um 10 %. Auch der pulmonale Gesamtwiderstand (PVR) wird durch Natriumnitroprussid um 45 % reduziert, woraus sich eine in bezug auf die Gefahr eines finalen Rechtsherzversagens bedeutsame Entlastung auch des rechten Ventrikels ergibt.

Die verbesserte systolische Entleerung beider Ventrikel sowie die durch Natriumnitroprussid bewirkte Venodilatation führt zu einer verminderten Herzfüllung und damit relativen Hypovolaemie. So sinken nach Natriumnitroprussidgabe der pulmonalkapilläre Verschußdruck (PCWP) und der rechtsatriale Druck (RAP) stark ab.

Da eine optimale Auswurfleistung jedoch eine ausreichende Vordehnung zur Voraussetzung hat, muß versucht werden, die Vorbelastung des Herzens auf den Ausgangswert zurückzubringen. Dies gilt in der Regel für PCWP-Drucke unter 12 mmHg.

3. Die durch Natriumnitroprussid bewirkte Verminderung der Vorbelastung muß durch Volumenzufuhr kompensiert werden.

Obwohl die Vorbelastung in dem relativ engen Beziehungsbereich zwischen Afterload und Kontraktionsgeschwindigkeit, in dem das gesunde Herz unter Normalbedingungen arbeitet, von geringer Bedeutung ist, gewinnt bei myokardialer Depression der preload als Kompensationsfaktor zur Aufrechterhaltung des Schlagvolumens zunehmende Bedeutung (47).

Nach Kompensation der relativen Hypovolaemie durch Volumenzufuhr zeigt der Herzindex infolge der Optimierung der enddiastolischen Vordehnung einen weiteren Anstieg um 15 %. So können pre- und afterload des Herzens durch Natriumnitroprussid und anschließende Volumenzufuhr auf einen Wert eingestellt werden, der eine maximale Steigerung der ventrikulären Auswurfleistung bewirkt.

4. Dabei entwickelt sich die Herzarbeit des linken und rechten Ventrikels, berechnet anhand der sogenannten Schlagarbeitsindices, infolge der unterschiedlichen mechanischen Entlastung beider Ventrikel verschieden.

Die stärkere Reduktion des pulmonalen Gesamtwiderstandes (45 %) im Vergleich zum peripheren Gesamtwiderstand (31 %) führt zu einer stärkeren mechanischen Entlastung des rechten Ventrikels im Vergleich zum linken Ventrikel. So zeigt der linksventrikuläre Schlagarbeitsindex (LVSWI) nach Natriumnitroprussid- und Volumengabe keine signifikante Veränderung, während der rechtsventrikuläre Schlagarbeitsindex (RVSWI) nach Natriumnitroprussid absinkt und sich erst nach Volumenzufuhr zum Ausgangswert zurückbewegt.

Der Schlagarbeitsindex berechnet sich aus dem Produkt von Druckdifferenz und Schlagvolumenindex. Durch starke Drucksenkung in der A.pulmonalis wird der Druckgradient zwischen rechtem Herzen und Lungenkreislauf sehr klein und erklärt so das Absinken des Schlagarbeitsindex des rechten Ventrikels.

Insgesamt zeigen jedoch beide Schlagarbeitsindices nach Natriumnitroprussid- und Volumengabe keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert, da zwar der Schlagvolumenindex erhöht, jedoch gleichzeitig der Druckgradient verringert wird.

Diese durch Natriumnitroprussid bewirkte Steigerung des Auswurfvolumens geht aufgrund eben dieses verringerten Druckgradienten mit einer Verminderung des Sauerstoffverbrauches einher, ein Effekt, der gerade bei Vorliegen einer Koronarinsuffizienz von besonderer Bedeutung ist. Die Gefahr eines intraoperativen Herzinfarktes ist bei koronarinsuffizienten Patienten nicht zu unterschätzen und durch eine vasodilatatorische Therapie, sofern die Drucksenkung nicht zu massiv erfolgt, zumindest potentiell vermindert.

5. Durch verbesserte systolische Entladung kommt es zur Abnahme des enddiastolischen Volumens und des endsystolischen Druckes. Damit vermindert sich die Wandspannung des Ventrikels, die eine der drei Hauptdeterminanten des myokardialen Sauerstoffverbrauches darstellt (8, 21).

In unserer Studie sinkt daher der Tension-Time-Index (TTI) als indirektes Maß des myokardialen Sauerstoffverbrauches (50) um 30 %.

Der Verminderung der Wandspannung stehen keine den Sauerstoffverbrauch determinierenden Faktoren entgegen, da durch Natriumnitroprussid keine Veränderung des Kontraktilitätszustandes zu erwarten ist und die Herzfrequenz nach Ende des kardiopulmonalen Bypass in unserer Studie unverändert bleibt.

Die unveränderte Herzfrequenz findet ihre Erklärung in der mäßigen Drucksenkung, die im Sinne einer Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens nicht durch einen sekundären, reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz beantwortet werden muß (52). Umgekehrt ist nur bei sehr hohen Füllungsdrücken des Herzens mit einem reflektorischen Absinken der Herzfrequenz zu rechnen (siehe 22).

Neben dem in unserer Studie nachweisbaren verminderten Sauerstoffverbrauch ist mit einer Vermehrung des myokardialen Sauerstoffangebotes durch Natriumnitroprussid zu rechnen.

Dies erklärt sich zum einen mechanisch aus der Verbesserung der subendokardialen Durchblutung durch diastolische Druckentlastung der Ventrikel.

Zum anderen belegen verschiedene Studien aber auch direkte pharmakologisch-haemodynamische Wirkungen von Natriumnitroprussid.

So kommt es bei tierexperimentellen Untersuchungen am Hund zu einem Anstieg der Koronarperfusion um 52 % (49) sowie zu einer Verbesserung der mechanischen Funktion regional ischaemischer Myokardbezirke bei verbesserter regionaler Durchblutung und verminderter Laktatproduktion (32).

Untersuchungen an Infarktpatienten ergeben bei Abnahme der transmyokardialen Sauerstoffextraktion keine Veränderung im myokardialen Laktatmetabolismus (siehe 10). Mäßige Drucksenkung führt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu einem Rückgang der ischaemischen ST-Senkungen (siehe 29).

Die Frage einer Vermehrung des myokardialen Sauerstoffangebotes unter Natriumnitroprussid wird allerdings kontrovers diskutiert.

So ergeben drei voneinander unabhängige Studien einen Abfall des kollateralen Zuflusses zum ischaemischen Myokardbezirk, welcher

auf eine Reduktion des Perfusionsdruckes oder auf die Dilatation der Widerstandsgefäße zurückgeführt wird (37, 2, 11). Das Blut kann danach von der minderperfundierten Zone, die bereits unter maximalem Dilatationsstimulus steht (20), zum anliegenden nicht-ischämischen Myokard geshuntet werden, wo der Gefäßwiderstand durch Natriumnitroprussid noch reduziert werden kann. So entstehe ein koronarer "Steal-Mechanismus".

Weitere Studien müssen sich anschließen, bevor über die fragliche Vermehrung des myokardialen Sauerstoffangebotes unter Natriumnitroprussid ein abschließendes Urteil gebildet werden kann.

6. Der nach kardiopulmonalem Bypass entstehende Circulus vitiosus kann auch durch Steigerung der Kontraktilität mittels Dopamin unterbrochen werden.

Dopamin führt durch seine relativ selektive positiv-inotrope Wirkung zu einem weiteren Anstieg des Herzindex um 19 % bei gleichzeitiger Anhebung des mittleren arteriellen Druckes (MAP) infolge der relativen Volumenvermehrung sowie nicht-signifikanter Anhebung des Druckes in der A.pulmonalis (PAP).

In dem gewählten niedrigen Dosierungsbereich ist die Zunahme des Herzzeitvolumens unter Dopamin auf eine vorwiegende Zunahme des Schlagvolumens, nicht auf eine Zunahme der Herzfrequenz zurückzuführen, wie aus der im Laufe unserer Studie konstanten Herzfrequenz geschlossen werden kann. Diese selektive positive Inotropieverstärkung wird von zahlreichen anderen Studien an gesunden und insuffizienten Herzen bestätigt (45, 44, 6, 46).

Darüber hinaus kann durch weitere Arbeiten eine direkte Kontraktilitätssteigerung unter Dopamin anhand der Zunahme von $dp/dt_{\max}$, des Kontraktilitätsindex sowie von tdp/dt bei konstant gehaltenem pre- und afterload nachgewiesen werden.

7. Dabei werden durch Dopamin die Schlagarbeitsindizes beider Ventrikel infolge der Zunahme des Schlagvolumens über den Ausgangswert gesteigert. Neben der überwiegenden Steigerung des Schlagvolumens kommt es auch zu einer Drucksteigerung, da sich der Druckgradient zwischen linkem Herzen und kleinem Kreislauf durch den Anstieg von MAP und PAP bei gleichbleibendem PCWP und RAP erhöht. Der periphere Gesamtwiderstand (SVR) und der pulmonale Gesamtwiderstand (PVR) weisen daher nach Dopamin keine signifikante Veränderung auf.

Es erhebt sich die Frage, auf welche Ursachen die nicht-signifikante Veränderung der Füllungsdrücke des Herzens zurückzuführen ist.

8. In einem niedrigen Dosierungsbereich wirkt Dopamin vorwiegend auf die β_1 -adrenergen Rezeptoren des Herzens mit geringer Wirkung auf die α -adrenergen vasokonstriktorischen Gefäßrezeptoren. Eine Vasokonstriktion auf der Seite der Kapazitätsgefäße (33) würde durch die verstärkte systolische Entladung der Ventrikel kompensiert.

So zeigen der pulmonalkapilläre Verschußdruck (PCWP) und der rechtsatriale Druck (RAP) nach Dopamin keine signifikante Veränderung. Damit können pre- und afterload des Herzens durch Natriumnitroprussid- und Volumengabe auf einen optimalen Wert eingestellt werden, der nach anschließender Dopaminapplikation in einem niedrigen Dosierungsbereich keiner weiteren Nachkorrektur bedarf.

9. Schließlich soll die Wirkung von Dopamin auf die Koronardurchblutung und den myokardialen Sauerstoffverbrauch diskutiert werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen belegen einen Anstieg der Koronarperfusion in Dosierungsbereichen, die zu einer Steigerung des Cardiac Output oder der Kontraktilität führen (53, 9, 12, 39).

Dieser Perfusionsanstieg wird auf metabolische Veränderungen infolge des Kontraktilitätsanstieges oder auf direkte Vasodilatation zurückgeführt.

Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigen in Dosierungsbereichen, die zu einem Output-Anstieg und einem Abfall des peripheren Widerstandes führen, keine Veränderung des koronarsinösen pO₂ und der Laktatextraktion (19, 14). Erst in Dosierungsbereichen, die zu einer Widerstands- oder Herzfrequenzerhöhung führen, wird ein Sauerstoffmehrverbrauch beobachtet.

In unserer Studie zeigt der durch Natriumnitroprussid verminderte Tension-Time-Index (TTI) keine signifikante Erhöhung nach Dopamingabe. Dies ist wohl auf die unveränderte Herzfrequenz und den bereits vor Dopaminapplikation reduzierten, durch Dopamin nicht mehr erhöhten Gesamtwiderstand zurückzuführen.

Die durch Dopamin erzielte Leistungssteigerung des Herzens geht somit offenbar nicht mit einem wesentlichen Sauerstoffmehrverbrauch einher, da Dopamin in dem gewählten Dosierungsbereich keine positiv-chronotrope Wirkung zeigt und seine α -adrenerge Wirkungskomponente wenig wirksam wird.

V Zusammenfassung:

1. Die Kombinationstherapie aus positiv-inotroper Stimulierung und Reduktion der Nachbelastung führt zu einer Gesamtsteigerung der kritisch erniedrigten Förderleistung um 50 %, ein Ergebnis, das bei Einzelanwendung jeder Substanz im gewählten Dosierungsbereich nicht zu erreichen wäre. Während dieser Leistungssteigerung wird der Sauerstoffverbrauch reduziert, das Sauerstoffangebot wahrscheinlich vermehrt.

Aufgrund der geringen Dosierung beider Pharmaka sinkt das Nebenwirkungsrisiko auf ein Minimum.

2. Die Variablen preload und afterload können vor Dopaminapplikation durch Natriumnitroprussid und Volumenzufuhr auf einen optimalen Wert eingestellt werden, der nach Dopamingabe keine signifikante Veränderung erfährt.
3. Auch bei hypotensiven Patienten mit hohen Füllungsdrücken und zu geringem Output ist die Kombinationstherapie anwendbar: Dopamin führt zur Aufrechterhaltung oder Steigerung des MAP und kompensiert die durch Natriumnitroprussid bewirkte Reduktion der Nachbelastung. Natriumnitroprussid kann dann zur Reduktion der erhöhten Vorbelastung des Herzen eingesetzt werden. (Auf die Frage einer eventuell günstigeren Wirkung von Nitroglycerin soll hier nicht eingegangen werden).

Die Kombinationstherapie kann damit als Therapiekonzept gelten, das durch Erhöhung des Herzzeitvolumens bei unveränderter Herzfrequenz eine vitale Verbesserung der Organperfusion ermöglicht.

Dabei zeigen die beiden Pharmaka eine additive Wirkung, da sie an verschiedenen Stellgrößen des haemodynamischen Circulus vitiosus in der Postbypass-Phase angreifen.

VI Literaturverzeichnis:

- 1) **Ahearn** DJ, Grim CE:
Treatment of malignant hypertension with sodium nitroprusside.
Arch. Intern Med. 133: 187-191, 1974.
- 2) **Armstrong** PW, Walker DC, Burton JR et al.:
Vasodilator therapy in acute myocardial infarction. A comparison
of sodium nitroprusside and nitroglycerin.
Circulation 52: 1118, 1975.
- 3) **Benzing** G, Helmsworth JA, Stockert JE et al.:
Human myocardial performance during surgical treatment of
cardiac defects.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 59: 809, 1970.
- 4) **Benzing** G, Stockert J, Nave E et al.:
Myocardial ischemia and cardiopulmonary bypass.
Cardiovasc. Res. 7: 186, 1973.
- 5) **Benzing** G, Helmsworth JA, Schrieber JT et al.:
Nitroprusside after Open-Heart Surgery.
Circulation 54: 467, 1976.
- 6) **Black** WL, Rolett EL:
Dopamine induced alterations of left ventricular performance.
Circulat. Res. 19: 71, 1966.
- 7) **Braunwald** E:
Mechanism of contraction of the normal and failing heart.
New England J. Med. 277: 794, 853, 910 und 1012, 1967.
- 8) **Braunwald** E:
Thirteenth Bowditch Lecture: The determinants of myocardial
oxygen consumption.
Physiologist 12: 65, 1969.
- 9) **Brooks** HL, Stein PD, Matson JL et al.:
Dopamine induced alternations in coronary hemodynamics in dogs.
Circulat. Res. 24: 699-704, 1969.

- 10) Chatterjee K, Parmley WW, Ganz W et al.:
Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction.
Circulation 48: 1183-1193, 1973.
- 11) Chiariello M, Gold HK, Leinbach RC et al.:
Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction.
Circulation 54: 766-773, 1976.
- 12) Cobb FR, Mc Hale PA, Bache RJ et al.:
Coronary and systemic hemodynamic effects of dopamine in the awake dog.
Amer. J. Physiol. 222: 1355-1360, 1972.
- 13) Cohn JN, Luria MH, Daddavio RC et al.:
Studies in Clinical Shock and Hypotension.
Circulation 35: 316, 1967.
- 14) Crexells C, Bourassa MG, Bivon P:
Effects of dopamine on myocardial metabolism in patients with ischaemic heart disease.
Cardiovasc. Res. 7: 438-445, 1973.
- 15) Darby TD, Aldinger EE, Gadsden RH et al.:
Effects of metabolic acidosis on ventricular isometric systolic tension and the response to epinephrine and levarterenol.
Circulat. Res. 8: 1242, 1960.
- 16) Dietzman RH, Ersek RA, Lillehei CW et al.:
Low Output Syndrome: Recognition and Treatment.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 57: 138, 1969.
- 17) Franciosa JA, Guiha NH, Limas CJ et al.:
Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction.
Lancet 1: 650-654, 1972.
- 18) Ganz W, Donoso R, Marcus HS et al.:
A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man.
Am. J. Cardiol 27: 392, 1971.

- 19) Goldberg L. I.:
Cardiovascular and renal actions of dopamine: Potential clinical applications.
Pharmacol. Rev. 24: 1-29, 1972.
- 20) Gorlin R, Brachfeld N, MacLeod C et al.:
Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased left ventricular work.
Circulation 19: 705, 1959.
- 21) Graham TP, Covell JW, Sonnenblick EH et al.:
Control of myocardial oxygen consumption: Relative influence of contractile state and tension development.
J. Clin. Invest. 47: 375, 1968.
- 22) Guiha H, JN Cohn, Mikulic E et al.:
Treatment of refractory heart failure with infusion of nitroprusside.
N. Engl. J. Med. 291: 587-592, 1974.
- 23) Holloway EL, Stinson EB, Derby GC et al.:
Action of Drugs in Patients Early After Cardiac Surgery. Comparison of Isoproterenol and Dopamine.
Am. J. Cardiol. 35: 656, 1975.
- 24) Horwitz D, Fox SM, Goldberg LI.:
Effects of dopamine in man.
Circulat. Res. 10: 237-243, 1962.
- 25) Kirklin JW, Rastelli G.C.:
Low Cardiac Output After Open-Heart Intracardiac Operation.
Progr. Cardiovasc. Dis. 10: 17, 1967.
- 26) Korten K, Panning B, Spring G.:
Nitroprussid-Natrium als Mittel zur kontrollierten intraoperativen Hypotension.
Z. Prakt. Anaesth. 9: 23, 1974.

- 27) Kramer RS, Mason DT, Braunwald E et al.:
Augmented sympathetic neurotransmitter activity in the peripheral vascular bed of patients with congestive heart failure and cardiac norepinephrine depletion.
Circulation 38: 629, 1968.
- 28) Kreye VAW, Lüth JB, Schmidt-Gayk H.:
Mode of action of sodium nitroprusside on vascular smooth muscle.
Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 288: 381, 1975.
- 29) Lappas DG, Lowenstein E, Waller J et al.:
Hemodynamic effects of nitroprusside infusion during coronary artery operation in man.
Circulation 54 (Supp. III): 4-10, 1976.
- 30) Litwak RS, Kuhn LA, Gadboys HL et al.:
Support of Myocardial Performance After Open Cardiac Operations by Rate Augmentation.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 56: 484, 1968.
- 31) Loeb HS, Pietras RJ, Tobin JR et al.:
Hypovolemia in Shock Due to Acute Myocardial Infarction.
Circulation 40: 653, 1969.
- 32) Luz PL, Forrester JS, Wyatt HL et al.:
Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium.
Circulation 52: 400, 1975.
- 33) Mark AL, Jizuka T, Wendling MG et al.:
Responses of saphenous and mesenteric veins to administration of dopamine.
J. Clin. Invest. 49: 259, 1970.
- 34) Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE et al.:
Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion.
Circulation 43: 47, 1971.

- 35) **Moraca** P, Bitte EM, Hale DE et al.:
Clinical evaluation of sodium nitroprusside as a hypotensive agent.
Anaesthesiology 23: 193, 1962.
- 36) **Miller** RR, Vismara LA, Zelis R et al.:
Clinical use of sodium nitroprusside in chronic ischemic heart disease: Effects on peripheral vascular resistance, venous tone and on ventricular volume, pump and mechanical performance.
Circulation 51: 328-336, 1975.
- 37) **Miller** RR, Vismara LA, Williams DO et al.:
Mechanisms of ventricular unloading in heart failure: Comparative effects of nitroglycerin, nitroprusside and phentolamine on cardiac function and peripheral circulation.
Circulation 52 (Supp. II): II-76, 1975.
- 38) **Miller** RR, Vismara LA, Williams DO et al.:
Pharmacological Mechanisms for left Ventricular Unloading in Clinical Congestive Heart Failure. Differential effects of nitroprusside, phentolamine and nitroglycerin on cardiac function and peripheral circulation.
Circulat. Res. 39: 127, 1976.
- 39) **Nayler** WG, Mc Innes J, Stone J et al.:
Effect of dopamine on coronary vascular resistance and myocardial function.
Cardiovasc. Res. 5: 161-168, 1971.
- 40) **Page** IH, Corcoran AC, Dustan HP et al.:
Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients.
Circulation 11: 188-198, 1955.
- 41) **Palmer** RF, Lasseter KD.:
Sodium Nitroprusside.
New England J. Med. 293: 294, 1975.
- 42) **Parade** D.:
Die Therapie der Hochdruckkrise.
Herz/Kreisl. 5: 196, 1973.

- 43) Parr VS, Blackstone EH, Kirklin JW.:
Cardiac performance and mortality early after intracardiac surgery in infants and children.
Circulation 51: 867, 1975.
- 44) Rahmdohr B, Schüren KP, Biamino G et al.:
Der Einfluß von Dopamin auf Haemodynamik und Nierenfunktion bei der schweren Herzinsuffizienz des Menschen.
Klin. Wschr. 51: 549
- 45) Rahmdohr B, Biamino G, Schröder R.:
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin und Orciprenalin am gesunden Menschen: Einfluß auf Haemodynamik und Herzkontraktilität.
Z. Kreisl.-Forsch. 61: 326, 1972.
- 46) Rosenblum R, Frieden J.:
Intravenous dopamine in the treatment of myocardial dysfunction after open-heart surgery.
Am. Heart J. 83: 743, 1972.
- 47) Ross J.:
Afterload Mismatch and Preload Reserve: A Conceptual Framework for the Analysis of Ventricular Function.
Progr. Cardiovasc. Dis. 18: 255, 1976.
- 48) Ross J, Braunwald E.:
Study of Ventricular Function in Man by Increasing Resistance to Ventricular Ejection with Angiotensin.
Circulation 29: 739, 1964.
- 49) Rowe GG, Henderson RH.:
Systemic and coronary hemodynamic effects of sodium nitroprusside.
Am. Heart J. 87: 83, 1974.
- 50) Sarnoff S, Braunwald E, Welch GH et al.:
Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time-index.
Am. J. Physiol. 192: 148, 1958.

- 51) Schiffmann H, Fuchs P.:
Controlled hypotension effected by sodium nitroprusside.
Acta Anaesth. Scand. 23: 704, 1966.
- 52) Schlant RC, Tsagaris TS, Robertson RJ.:
Studies on the acute cardiovascular effects of intravenous sodium nitroprusside.
Am. J. Cardiol. 9: 51-59, 1962.
- 53) Schuelke DM, Mark AL, Schmid PG.:
Coronary vasodilation produced by dopamine after adrenergic blockade.
J. Pharmacol. exp. Ther. 176: 320-327, 1971.
- 54) Sonnenblick EH, Downing SE.:
Afterload as a Primary Determinant of Ventricular Performance.
Am. J. Physiol. 204: 604, 1963.
- 55) Stinson EB, Holloway EL, Derby GC et al.:
Control of myocardial performance early after open-heart operations by vasodilator treatment.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73: 523, 1977.
- 56) Taylor TH, Styles M, Lamming AJ.:
Sodium nitroprusside as a hypotensive agent in general anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 42: 859, 1970.
- 57) Velasco M, Tjandramaga TB, Mc Nay J.L.:
Differential dose-related effects of dopamine on systemic and renal haemodynamics in hypertensive patients.
Clin. Res. 22: 308, 1974.
- 58) Verhaeghe RH, Sheperd JT.:
Effect of nitroprusside on smooth muscle and adrenergic nerve terminals in isolated blood vessels.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 199: 269, 1976.
- 59) Walton RP, Richardson JA, Walten RP et al.:
Sympathetic influences during hemorrhagic hypotension.
Am. J. Physiol. 197: 223, 1959.

Lebenslauf

Am 15. Januar 1954 wurde ich als Tochter des Juristen Dr. Walther Weißbauer und seiner Ehefrau Agnes Weißbauer in München geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich in meiner Heimatstadt Freising die Volksschule Neustift, von wo ich 1964 in das humanistisch-neusprachliche Dom-Gymnasium Freising übertrat. Dort legte ich nach neun Schuljahren 1973 das Abitur ab.

Im Wintersemester 1973 nahm ich an der Ludwig-Maximilian-Universität München das Studium der Humanmedizin auf.

Am 26. August 1975 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, am 31. August 1976 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Am 31. August 1978 bestand ich den Zweiten, am 9. November 1979 den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und erhielt am 14. November 1979 die Approbation als Arzt.

